

\-15-

DERWENT-ACC-NO: 1983-30526K

DERWENT-WEEK: 198313

COPYRIGHT 2005 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Adsorbent for low density lipoprotein - is
porous glass whose surface contains sulphonic acid gps. and
is coated with hydrophobic polymer

PATENT-ASSIGNEE: KURARAY CO LTD[KURS]

PRIORITY-DATA: 1982JP-0043619 (August 11, 1981) , 1981JP-0126443
(August 11,
1981)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
PAGES MAIN-IPC		
JP 58026819 A	February 17, 1983	N/A
004 N/A		
JP 88062220 B	December 1, 1988	N/A
000 N/A		

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP 58026819A	N/A	1982JP-0043619
August 11, 1981		

INT-CL (IPC): A61K033/00, A61M001/36 , B01J020/06

RELATED-ACC-NO: 1983-30603K

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 58026819A

BASIC-ABSTRACT:

Adsorbent for low density lipoprotein particle, which comprises
porous glass having ave. pore size of 700 to 2000 Angstrom in dia. (excluding
porous glass the surface of which contains sulphonic acid radicals). The porous
glass has

pore volume of 0.3 to 2.0 cc/g. The particle size of the glass is 0.1 to 5 mm.
in dia. The shape of the glass is pref. spherical. The surface of the glass
may be coated with hydrophobic polymer substance.

The adsorbent can adsorb low density lipoprotein contg. a large amt. of cholesterol, such as contained in blood of a patient suffering from hypercholesterolaemia, and thus can be used for curing this disease. The adsorbent is packed in a column made of glass, polyethylene, polypropylene, polycarbonate, polystyrene, etc., and the blood is passed through the column, whereby the lipoprotein contg. cholesterol can be removed at high efficiency.

TITLE-TERMS: ADSORB LOW DENSITY LIPOPROTEIN POROUS GLASS SURFACE
CONTAIN

SULPHONIC ACID GROUP COATING HYDROPHOBIC POLYMER

DERWENT-CLASS: A96 J01 P34

CPI-CODES: A12-V03B; A12-W11D; J01-D01;

POLYMER-MULTIPUNCH-CODES-AND-KEY-SERIALS:

Key Serials: 0231 0239 0248 0304 1292 2534 3251 2706 3267 2768
Multipunch Codes: 013 04- 041 046 047 050 055 056 143 155 157 158 477
489 53&
532 533 535 57& 643 645 674 688 726

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1983-029866

⑩ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭58-26819

⑤Int. Cl.³
A 61 K 33/00

識別記号
A BX

庁内整理番号
6675-4C

⑬公開 昭和58年(1983)2月17日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭多孔性ガラスからなる低密度リポ蛋白質吸着剤

②特 願 昭57-43619
②出 願 昭56(1981)8月11日
②特 願 昭56-126443の分割
②発明者 谷原正夫
倉敷市酒津1625

⑦発明者 中島俊秀
倉敷市酒津1660
⑦発明者 高倉孝一
岡山市湊1364-9
⑦出願人 株式会社クラレ
倉敷市酒津1621番地
⑧代理人 弁理士 本多堅

明細書

1. 発明の名称

多孔性ガラスからなる低密度リポ蛋白質吸着剤

2. 特許請求の範囲

- 平均細孔直径が700Å～2000Åの範囲内にある多孔性ガラス(ただし表面にスルホン酸基を有さない)からなることを特徴とする低密度リポ蛋白質吸着剤。
- 平均細孔直径が900Å～1600Åの範囲内にある特許請求の範囲第1項記載の低密度リポ蛋白質吸着剤。
- 多孔性ガラスの細孔容積が0.3cc/g以上、2.0cc/g以下である特許請求の範囲第1項、第2項のいずれかに記載の低密度リポ蛋白質吸着剤。
- 多孔性ガラスの粒子直径が0.1mm～5mmの範囲内にある特許請求の範囲第1項～第3項のいずれかに記載の低密度リポ蛋白質吸着剤。
- 多孔性ガラスが、平均細孔直径をDとするとき細孔直径が0.8D～1.2Dの範囲内にあ

る細孔の容積の割合が全細孔容積の80%以上を占める多孔性ガラスである特許請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の低密度リポ蛋白質吸着剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、高コレステロール血症患者血液中のコレステロールを大量に含んだ低密度リポ蛋白質を除去できる吸着剤に関する。

高コレステロール血症、特に家族性高コレステロール血症は遺伝的に細胞膜の低密度リポ蛋白質リセプターの欠損により、血中コレステロール濃度が高く、血管壁へのコレステロールの沈着により動脈硬化を引き起こし、さらには心筋梗塞や狭心症により死亡する率の高い疾患である。そこでこれらの患者の血液中のコレステロールを大量に含んだ低密度リポ蛋白質を除去する必要がある。従来、血漿交換法等が施行されていたが、毎回補充する血漿が高価で品不足であるという問題点がある。

吸着法は、選択的にコレステロール、あるいは

低密度リボ蛋白質を除去できれば補液が必要ないという長所があるが、このような吸着剤としてはヘパリンを固定化したアガロース (S. Moorjani ら, Clin. Chim. Acta 77 (1977) 21-30.) が使われ、効果があることが報告されているだけである。しかしながら粗体であるアガロースが機械的に弱く、又血液凝固因子をも同時に吸着するという問題点があつた。また、血液中の老廃物や毒性物質を吸着除去するために従来から使用されている活性炭や有機多孔性樹脂あるいはイオン交換樹脂を用いたのでは、低密度リボ蛋白質はほとんど吸着されない。

本発明者らはこれらの事情に鑑み銳意研究を重ねた結果、特定の平均細孔直径を持つ多孔性ガラスが血漿中の低密度リボ蛋白質（したがつコレステロール）を選択的に減少させることを見出し、本発明を完成させるに至つた。即ち本発明は、平均細孔直径が 700~2000 Å の範囲内にある多孔性ガラス（ただし表面にスルホン酸基を有さない）からなることを特徴とする低密度リボ蛋白質吸着

2.0 cc/g の範囲内にあることが好ましい。0.3 cc/g 以下では蛋白質の吸着容量が低く、本発明の目的に適さなくなる。2.0 cc/g 以上では骨格が脆弱化して、微細破片が生じやすくなる。

本発明において使用される多孔性ガラスは血液あるいは血漿等の体液と接触させるため、粒子の直径が 0.1 mm ~ 5 mm の範囲内にあることが好ましく、0.2 mm ~ 2 mm の範囲にあることがさらに好ましい。粒径が 0.1 mm より小さくなると吸着体積の圧損が大きくなり、溶血等の問題が生じる。粒径が 5 mm より大きいと粒子間の空隙が大きくなり、吸着性能が低下し好ましくない。

また本吸着剤は血液と接触させるため血球成分に対する安全性を高め、また溶血等を防ぐため球状の外形のものが好ましい。

多孔性ガラスはそのまま用いても良いが、血液との親和性を向上させるために表面を親水性重合体で被覆処理して使用することもできる。親水性重合体の被覆方法としては、多孔性ガラスを親水性重合体溶液に浸漬した後、溶媒を除去する方法

である。本発明の吸着剤が低密度リボ蛋白質を選択的に吸着する理由は明らかではないが、多孔性ガラスの表面に存在するシラノール基が蛋白質と何らかの相互作用をするためと推定される。

低密度リボ蛋白質は分子量が数百万の球状蛋白質であるので、多孔性ガラスの平均細孔直径は 700 Å 以上であることが必要であり、900 Å 以上であることが、さらに好ましい。700 Å 以下の細孔には低密度リボ蛋白質は吸着され難く、またアーチロブリン等の他の蛋白質も吸着されるので好ましくない。平均細孔直径が 2000 Å 以上になると物理的強度が低下して微細片を生じ易くなるので好ましくない。平均細孔直径は 1600 Å 以下であることがさらに好ましい。

蛋白質を選択的に吸着するためには多孔性ガラスの細孔径分布が狭いことが好ましく、平均細孔直径を D とするとき、細孔直径が 0.8 D ~ 1.2 D の範囲内にある細孔の容積の割合が全細孔容積の 80 % 以上を占めることが好ましい。

また、多孔性ガラスの細孔容積は 0.3 cc/g ~

が好ましい。このような方法によれば、親水性重合体は多孔性ガラスの細孔内にほとんど侵入しないので、細孔内表面に存在するシラノール基が親水性重合体により被覆されて機能が低下することはほとんどない。また、親水性重合体としては架橋成分を含む重合体が好ましく、被覆処理後、加熱して架橋させることがさらに好ましい。親水性重合体の例としては、アクリル酸エステル系重合体、メタクリル酸エステル系重合体、アクリルアミド系重合体、ポリビニルアルコール系重合体、ポリビニルビロリドン、硝酸セルロース及びゼラチン等をあげることができる。

本発明の多孔性ガラスからなる低密度リボ蛋白質吸着剤は通常カフムに充填して使用される。カフムは吸着剤層の両側に血液回路と容易に接続し得る形状の入口部と出口部を有する本体と、吸着剤層と出入口部との間に、血液等は通過するが吸着剤は通過しない 80 ~ 180 メッシュの網目を持つフィルターを備えているものが好ましいが、他の形状であつても実質的に同様の機能を持つカフ

ムであれば本目的に使用し得る。カラムの材質はガラス、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリカーボネート、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート等が使用できるがオートクレーブ滅菌が可能なポリプロピレンやポリカーボネート等が好ましい。フィルターは生理学的に不活性で強度の高いものであれば良いが、特にポリエスチル製のものが好ましい。

本発明の吸着剤は、水又は生理食塩水と共にカラムに充填するのが好ましく、充填したカラムは通常滅菌して使用されるが、オートクレーブ滅菌、ア線滅菌が好ましい。

本発明の吸着剤は、全血をそのまま接觸させることもできるが、あらかじめ血漿分離装置等で分離した血漿だけを接觸させても良い。

以下実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はかかる実施例に限定されるものではない。

実施例 1～2、比較例 1

平均細孔直径が 720 Å の多孔性ガラス (D=720

Å、細孔直径が 0.8 D～1.2 D にある細孔容積の割合 99%、細孔容積 0.95 cc/g、粒径 0.2 mm～0.5 mm) を実施例 1 として使用し、平均細孔直径が 1060 Å の多孔性ガラス (D = 1060 Å、細孔直径が 0.8 D～1.2 D にある細孔容積の割合 81%、細孔容積 0.92 cc/g、粒径 0.2 mm～0.5 mm) を実施例 2 として使用した。また、平均細孔直径が 560 Å の多孔性ガラス (D = 560 Å、細孔直径が 0.8 D～1.2 D にある細孔容積の割合 91%、細孔容積 0.76 cc/g、粒径 0.2 mm～0.5 mm) を比較例 1 として使用した。上記の多孔性ガラス各 2 g をポリプロピレン製のカラム (両端に 180 メッシュのポリエスチル製のフィルター付) に充填し、ウサギ血漿 20 ml を 37 °C で 3 時間循環した。循環前後の総蛋白質濃度をピクレット法で、コレステロール濃度をオルトーフタルアルデヒド法でそれぞれ定量し除去率を計算した (除去率 (%) = (1 - 循環後濃度 / 循環前濃度) × 100)。コレステロールは血液中に単独で存在することはほとんど無く、大部分が低密度リポ蛋白質と結合して存在

している。従つてコレステロールの除去率と低密度リポ蛋白質の除去率は実質上等しいと考えられるので、コレステロールの濃度を分析した。

第 1 表に示すように実施例の吸着剤による総蛋白の減少は少なく、コレステロールは 30～40% 前後が除去されるが、平均細孔直径が 700 Å より小さい比較例 1 では、コレステロールの除去率は大きいが、総蛋白質の除去率も大きくなり選択性の低いものであつた。

第 1 表

	平均細孔直径(Å)	総蛋白質除去率(%)	コレステロール除去率(%) (低密度リポ蛋白質除去率)
実施例 1	720	8	44
実施例 2	1060	2	29
比較例 1	560	23	31

実施例 3、比較例 2～5

実施例 2 で使用したのと同じ多孔性ガラスを実施例 3 として使用し、ローム・アンド・ハース社の有機多孔性樹脂である XAD-4 (D = 280 Å、細孔直径が 0.8 D～1.2 D にある細孔容積の割合

16%、細孔容積 0.65 cc/g、平均粒径 0.6 mm) を比較例 2 として使用し、XAD-7 (D = 560 Å、細孔直径が 0.8 D～1.2 D にある細孔容積の割合 22%、細孔容積 0.66 cc/g、平均粒径 0.8 mm) を比較例 3 とし、XAD-8 (D = 560 Å、細孔直径が 0.8 D～1.2 D にある細孔容積の割合 22%、細孔容積 0.57 cc/g、平均粒径 0.8 mm) を比較例 4 として使用した。また、ダウ・ケミカル社製のイオン交換樹脂 Dowex 1 × 4 (Cl 型) を比較例 5 として使用した。

上記の多孔体各 1 g をポリプロピレン製のカラムに充填し、人血漿 10 ml を 37 °C で 90 分間循環し、前述の方法で総蛋白質除去率とコレステロール除去率 (すなわち低密度リポ蛋白質除去率) を測定した。第 2 表に示すように有機多孔性樹脂やイオン交換樹脂を用いたのではコレステロールはほとんど除去されない。

以下余白

第 2 表

	多孔体の種類	認蛋白質除去率(%)	コレステロール除去率(%) (低密度リボ蛋白質除去率)
実施例 3	多孔性ガラス (D=1060Å)	6.5	23
比較例 2	有機多孔性樹脂	0	0
" 3	"	6.5	0
" 4	"	0.9	0
" 5	イオン交換樹脂	0	0